

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

AMANDA NARDI CORREIA

DIAGNÓSTICO GENÉTICO PRÉ-IMPLANTACIONAL

TERRA RICA – PR

2015

AMANDA NARDI CORREIA

DIAGNÓSTICO GENÉTICO PRÉ-IMPLANTACIONAL

Monografia apresentada como requisito parcial à conclusão do Curso de Especialização em Genética para Professores do Ensino Médio, na modalidade de Ensino a Distância, da Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof. Dra. Danielle Malheiros

TERRA RICA – PR

2015

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter me dado saúde e força para superar as dificuldades.

A esta Universidade, seu corpo docente, direção e administração que oportunizaram a janela que hoje vislumbro um horizonte superior, eivado pela acendrada confiança no mérito e ética aqui presente.

A minha orientadora Danielle Malheiros pelo suporte no pouco tempo que lhe coube, pelas suas correções e incentivos.

Aos meus pais, pelo amor, incentivo e apoio incondicional.

E a todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigada.

RESUMO

A história da humanidade é contada através das evoluções e descobertas científicas em prol do benefício humano. A biotecnologia é uma ciência que explora todos os métodos do conhecimento científico embasado nas pesquisas com o DNA. Entre esses métodos se encontra a Inseminação Artificial, que utiliza de recursos científicos para realizar a fecundação. A maternidade nos dias atuais está incorporada diretamente à fertilização, uma vez que, muitos casais desejam ter filhos e encontram certas dificuldades. A Inseminação Artificial embrionária é feita através do estímulo da ovulação realizada pela implantação dos óvulos fecundados fora do corpo da mulher (fecundação *in vitro*), com espermatozóides do futuro pai. Este óvulo quando devolvido ao útero materno gerará o chamado “bebe de proveta”. Já a inseminação dos espermatozóides é realizada com a retirada do esperma paterno que após seleção serão escolhidos os melhores e serão injetados no corpo da mulher durante o período de ovulação. No intuito de resultados satisfatórios na questão da inseminação artificial, alguns cuidados e protocolos devem ser extremamente seguidos para que os procedimentos ocorram da maneira mais natural possível. Este trabalho tem o objetivo de versar sobre o Diagnóstico Genético Pré-Implantacional, suas especificidades científicas, desde o histórico da Inseminação Artificial até as questões éticas da biomedicina. A metodologia do presente estudo se deu através de revisão bibliográfica, onde a fundamentação teórica está embasada nos critérios de autores renomados e obras fidedignas concernentes ao tema.

Palavras Chave: Inseminação Artificial. Diagnóstico Pré-Implantacional. Bioética.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Inseminação Artificial Intra Uterina	10
Figura 2 – Louise Brown	14
Figura 3 – Elizabeth Jordan Carr	15
Figura 4 – Anna Paula Caldeira	15
Figura 5 – Morfologia do Espermatozóide	17
Figura 6 – Desenvolvimento Embrionário	17
Figura 7 – Frequência de Aneuploidia em embriões de acordo com a idade materna	19
Figura 8 – Teste FISH mostrando Trissomia do 21	21

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Doenças e Síndromes Perceptíveis ao DPI	23
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	-Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CFM	-Conselho Federal de Medicina
CIPD	-Conferência Internacional sobre População e – Desenvolvimento
DPI	-Diagnóstico Pré Implantacional
FIV	-Fertilização In Vitro
IA	-Inseminação Artificial
SBRA	-Sociedade Brasileira de Reprodução Assistida
SISEMBRIO	-Sistema Nacional de Produção de Embriões

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
1.1	JUSTIFICATIVA	10
1.2	OBJETIVOS	11
1.2.1	Objetivo Geral	11
1.2.2	Objetivos Específicos	12
1.3	METODOLOGIA.....	12
2	INSEMINAÇÃO ARTIFICIAL – BREVE HISTÓRIA	13
2.1	EXPERIMENTOS DE INSEMINAÇÃO NA CONTEMPORANEIDADE	16
2.2	NÚMERO DE BEBES NO BRASIL PROVENIENTES DA REPRODUÇÃO ARTIFICIAL	18
3	DIAGNÓSTICO GENÉTICO PRÉ IMPLANTACIONAL	18
3.1	HIBRIDIZAÇÃO FLUORESCENTE <i>in situ</i>	21
3.2	a-CGH (HIBRIDAÇÃO GENÔMICA COMPARATIVA).....	22
3.3	a-SNP-APa.....,	22
3.4	NGS (NEXT GENERATION SEQUENCING)	22
4	DOENÇAS E SÍNDROMES DIAGNOSTICÁVEIS.....	23
5	DESTINO DOS EMBRIÕES INVIÁVEIS E EXCEDENTES	26
6	APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS.....	29
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	30
	REFERÊNCIAS	32

1. INTRODUÇÃO

É público e notório que os avanços da medicina são extraordinários. Muito se evoluiu na área da Inseminação Artificial. Frequentemente é possível detectar novos procedimentos e novas técnicas que vão de encontro às necessidades humanas no que tange a maternidade. A gravidez não é apenas um desejo feminino, é compartilhada por muitos casais que almejam a sensação de terem nos braços uma criança. A maternidade é o símbolo da perfeição nos seres humanos. O que pode parecer tão simples para alguns, é de grande dificuldade para outros. Existem casais com grandes dificuldades em se tornarem pais pela maneira natural, e é por isso que a o avanço na ciência, através de novas pesquisas e das novas tecnologias, vem conseguindo realizar o sonho de muitas pessoas.

Existem vários tipos de intervenções e tratamentos quando dos diagnósticos realizados detectam dificuldades de fecundação. Para que a gestação aconteça se faz necessária a intervenção através da inseminação que pode ser *in vitro* ou artificial. Normalmente essas técnicas são confundidas, mas cada uma delas opera de uma maneira e são usadas em casos diferentes. A Inseminação Artificial consiste em depositar os espermatozóides em diferentes níveis do trato genital feminino.

A Dra. Maria Cristina Santoro Biazottti, explica as formas de inseminação da seguinte maneira:

A inseminação cervical é um método simples que permite reproduzir as condições fisiológicas da relação sexual, porém, não apresenta, teoricamente, nenhum elemento de superioridade em relação ao ato sexual. Suas indicações são bastante limitadas se restringindo aos casos de impossibilidade de uma relação sexual normal ou de uma ejaculação intra-vaginal (malformação sexual; distúrbios sexuais; distúrbios na ejaculação). A Inseminação Artificial Intra-Uterina consiste em depositar espermatozóides móveis capacitados (aptos a fertilizar pós-tratamento do sêmen em laboratório) no fundo da cavidade uterina no momento da ovulação. Este método, mais complexo que o precedente, representa uma alternativa de tratamento menos agressiva que outras técnicas de Reprodução Assistida” (BIAZZOTI, 2004)

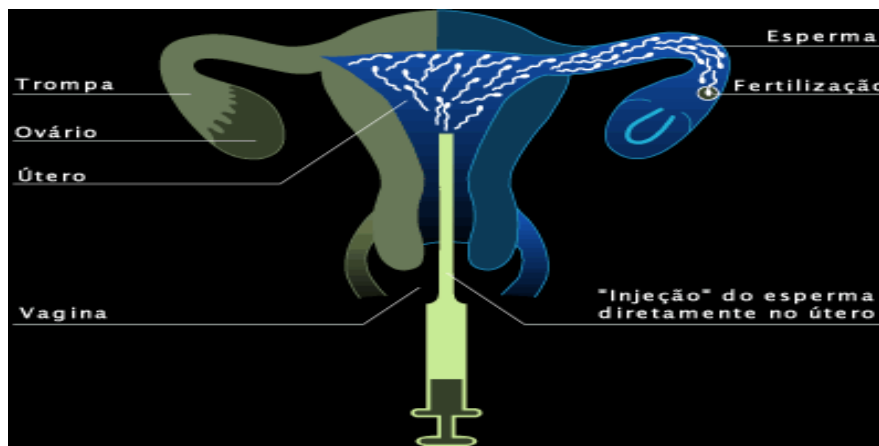


Figura 1 – Inseminação Artificial Intra Uterina

Fonte: Inseminação Artificial- Leonardo Leite

Existem diferentes meios para a realização da Inseminação Artificial e para aumentar as chances de que esse procedimento gere crianças saudáveis existe a possibilidade de ser realizado o Diagnóstico Genético Pré-Implantacional, (DGPI), que é um exame utilizado nos processos de fertilização *in vitro* (FIV), que tem como objetivo diagnosticar nos embriões a existência de uma grande quantidade de doença genética ou cromossômica antes da implantação no útero das futuras mães. Este trabalho tem o objetivo de versar sobre O Diagnóstico Genético Pré-Implantacional, suas principais técnicas, questões éticas relacionadas a reprodução artificial e ao destino dos embriões inviáveis e excedentes.

1.1 JUSTIFICATIVA

As polêmicas nas questões da reprodução humana sempre foram alvo de debates em muitas instâncias. Desde a questão ética até as religiosas, existem os núcleos defensores da vida humana. Os profissionais das áreas de medicina e genética encontram-se hoje em um patamar de reconhecimento, porém, não são todos que defendem o uso da Inseminação Artificial como idéia de concepção, já que algumas posturas religiosas acreditam na concepção apenas pelas vias naturais. Diversas opiniões são contrárias, opiniões essas tangíveis ao direito único de procriação. Talvez a maioria dos seres humanos ainda não esteja preparada para tantas evoluções e, mesmo no século XXI é

possível encontrar pessoas e profissionais descrentes na ciência, contudo, as crianças nascidas através da Inseminação Artificial estão aí, para deixar na história a marca do progresso científico. De acordo com Dom Elio Sgreccia:

O nascimento do sujeito filho é o resultado da doação de todo o sujeito mãe e de todo o sujeito pai. É dessa doação total que se gera a vida. Devemos aplicar aqui, de maneira analógica, as palavras do Credo. O filho não é feito, mas gerado, e é gerado pelo amor do pai e da mãe: essa é a única geração digna da criatura humana. Sem contar o fato de que, no momento da fecundação, também Deus – Pai, Filho e Espírito Santo – se compromete para dar alma ao ser novo que está começando sua vida. Deus Pai pensa para sempre - em seu pensamento, que é o Filho -, ama para sempre - em seu amor, que é o Espírito Santo -, pensa e ama para sempre a nova criatura, que, por ter uma alma espiritual doada por Deus, viverá para sempre (SGRECCIA, 1997, p. 30).

A citação acima se refere ao posicionamento da religião em relação à Inseminação Artificial, ou seja, o credo de que filhos só devem ser gerados pela designação divina e por vias naturais. Infelizmente muitas pessoas ainda não amadureceram o suficiente para compreender que a ciência gera vida e esta não é diferente da gerada naturalmente pelo homem e pela mulher.

A maioria das pessoas que criticam os métodos são as que são capazes de gerar a vida, elas não compreendem a dor e a angústia do semelhante que por algum motivo não conseguem por meios naturais realizar o sonho de dar a vida a um filho, não entende que para esses pais não importa qual o método ou técnica utilizado, o que importa é o resultado e ele não poderia ser mais perfeito.

Adquirir conhecimento sobre os métodos de Diagnóstico Genético Pré-Implantacional e sua utilização na Inseminação Artificial justificam a realização deste trabalho.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo Geral

Este trabalho tem o objetivo fazer uma revisão bibliográfica sobre as informações disponíveis sobre o Diagnóstico Genético Pré-Implantacional,

incluindo princípios da tecnologia e questões éticas e legais envolvendo o tema.

1.2.2 Objetivos Específicos

Os objetivos específicos do trabalho são:

- a) Traçar um panorama histórico sobre a reprodução artificial e sua evolução até os dias atuais;
- b) Informar sobre Diagnostico Genético Pré-Implantacional, suas principais técnicas e doenças diagnosticadas;
- c) Relatar o destino dado aos embriões inviáveis e excedentes utilizados na reprodução humana artificial.

1.3 METODOLOGIA

A metodologia do presente trabalho será baseada em pesquisa bibliográfica tendo como principais fontes artigos, dissertações, teses, livros, conselhos como o de Medicina e a legislação vigente sobre o tema abordado e outras documentações eletrônicas vinculadas às bases de dados como SciELO (Scientific Eletronic Library Online), Google Acadêmico, OMIM – (Online Mendelian Inheritance in Man) usando as seguintes palavras-chave: Diagnóstico Genético; Doenças Genéticas; Pré-Implantacional.

Primeiramente será realizado um levantamento sobre o histórico da reprodução artificial, primeiros testes de inseminação artificial e primeiros bebês provenientes de fertilização *in vitro*. Na sequência será traçado um panorama de como é vista a reprodução humana nos últimos anos, descrição de como os procedimentos podem ser realizados com base nas principais técnicas utilizadas atualmente e número de bebês provenientes dessas técnicas no Brasil.

Em seguida, será feita a descrição do Diagnostico Genético Pré-Implantacional, como a técnica é realizada, qual sua finalidade, indicações, principais métodos de análise e doenças diagnosticáveis.

Para finalizar será feita uma pesquisa bibliográfica na legislação e no Conselho de Medicina sobre o destino que deverá ser dado aos embriões inviáveis e excedentes.

2. REPRODUÇÃO ARTIFICIAL – BREVE HISTÓRIA

A problemática da reprodução humana esteve envolvida nos últimos tempos em grandes polemicas. Um flagrante contraste entre um mundo super povoado e, em termos populacionais, o esvaziamento demográfico progressivo de certas regiões do globo, é motivo para fundadas apreensões (CIPD, 1994).

A primeira tentativa de Inseminação Artificial em humano foi em 1790, quando o médico inglês John Hunter praticou a Inseminação Artificial em uma mulher utilizando o sêmen de seu marido impossibilitado de procriar em face de uma deformidade da uretra. O Dr. John não foi reconhecido nem aplaudido, pelo contrário, foi rejeitado pela sociedade e pela medicina da época (FERNANDES, 2002, p.45).

A verdade é que na época assim como hoje muitas pessoas não conseguiram entender a grandiosidade da descoberta do Dr. John, o quanto ela poderia modificar a vida de muitas pessoas que almejavam um filho e não eram capazes de gerá-los.

No ano de 1785 Thoret conseguiu fecundar sua esposa injetando-lhe de forma intravaginal seu esperma. No ano de 1838 Girauld conseguiu com sucesso oito gravidezes sendo uma delas gemelar.

Durante a Segunda Guerra Mundial milhares de crianças norte-americanas foram geradas com o sêmen de soldados que lutavam no pacífico, tendo o mesmo ocorrido com soldados ingleses durante a Guerra da Coréia. Nos Estados Unidos a Suprema Corte de Nova Iorque declarou a legitimidade dessas crianças, porém na Inglaterra a Câmara dos Comuns (o senado da época) proibiu a inscrição, (registro) como legítimas, de crianças em razão da doação de sêmen de doador anônimo (BURSZTYN, 2001, p. 5).

Quando foi publicado um artigo sobre o nascimento de Louise Brown (Figura 2) o primeiro bebê de proveta na madrugada de 25 de julho de 1978 houve um alvoroço muito grande não apenas no Hospital Geral de Oldham na Inglaterra, mas também na comunidade científica. Leslie Brown mãe de Louise apresentava bloqueio das trompas, mas após 50 tentativas feitas pelo embriologista Robert Edwards e o ginecologista Patrick Steptoe conseguiu engravidar. A partir de então as esperanças em relação à Inseminação Artificial foram fortalecidas. O casal esperou doze anos por Louise, foram muitas tentativas e expectativas frustradas, contudo, graças as pesquisas do já falecido Dr. Patrick Steptoe, o nascimento de Louise, um bebê perfeito fisicamente pode acontecer.



Figura 2 – Louise Brown

Fonte: Revista Artmed

Em 1981, o doutor Howard Jones anunciou o nascimento do primeiro bebê de proveta nos Estados Unidos.

Elizabeth Carr Jordan (Figura 3) nasceu em 28 de dezembro de 1981 às 07h46min se tornando o primeiro bebê dos Estados Unidos nascido a partir do procedimento de fertilização *in vitro*, pois sua mãe teve as trompas uterinas removidas por causa de complicações em uma gestação anterior.



Figura 3 – Elizabeth Jordan Carr
Fonte: Jornal The New York Times

No dia 7 de outubro de 1984 nasce a paranaense Anna Paula Caldeira (Figura 4) primeira brasileira nascida por fertilização *in vitro*. Sua mãe também havia perdido as trompas. Seu nascimento foi o resultado de 13 anos de pesquisas da equipe do médico Milton Nakamura, morto em 1997 (ACERVO GLOBO, 1984).

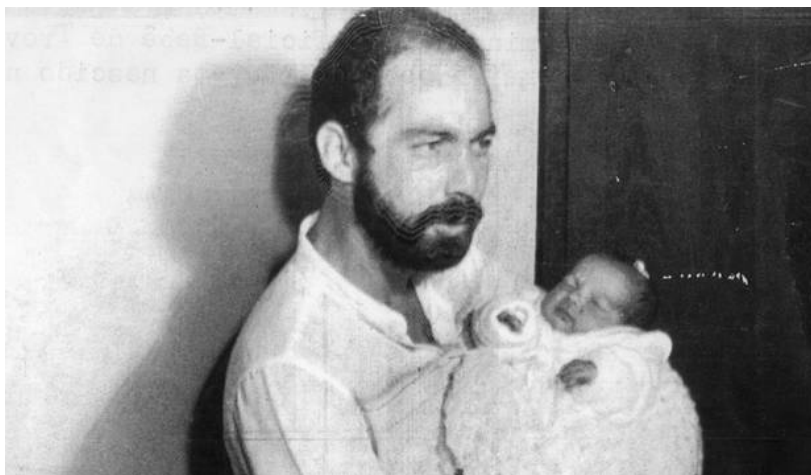


Figura 4 – Anna Paula Caldeira
Fonte: Jornal Gazeta do Povo

Neste contexto pode-se observar que as tentativas de inseminar artificialmente um ser humano resultaram de inúmeras pesquisas, que nem

sempre foram bem sucedidas, mas que com a perseverança e indescritível dedicação de grandes cientistas tornaram-se realidade.

Felizmente por não terem sucumbido as críticas os pesquisadores da reprodução humana chegaram a um incrível patamar, as técnicas foram imensamente aprimoradas, métodos de diagnóstico de doenças em embriões foram criados e atuam de forma eficiente na geração de uma alta porcentagem de bebês saudáveis. Suas descobertas beneficiaram e continuam beneficiando inúmeros casais que almejam um filho. Mais do que nunca a ciência contribui para a vida.

2.1 EXPERIMENTOS DE INSEMINAÇÃO NA CONTEMPORANEIDADE

Vive-se uma era de novas descobertas. A evolução científica se alia ao mais determinante de todos os desejos humanos femininos: o de ser mãe. A biomedicina se agrega a esse desejo com uma aliança determinante, ou seja, as novas tecnologias. O século XX, é considerado o século das implementações e criações tecnológicas em todas as áreas científicas.

A palavra inseminação vem de *inseminare*, que significa a introdução ou do sêmen ou já do óvulo fecundado no útero da mulher. A origem da palavra inseminação é de expressão latina - *inseminare*, onde "*in*" significa dentro, e "*sêmen*", compreende semente. (LEITE, 94, p. 106).

Essa técnica é utilizada quando um ou ambos os membros de um casal apresentam problemas reprodutivos como: alterações no muco vaginal (baixa produção ou nenhuma, acidez elevada), produção de poucos espermatozóides, malformados (Figura 5) ou com pouca mobilidade, endometriose, ejaculação retrograda (quando o sêmen vai em direção oposta, ou seja, para dentro da bexiga) disfunção erétil (impotência), hipospádia (abertura da uretra em lugar anormal) dentre outros.

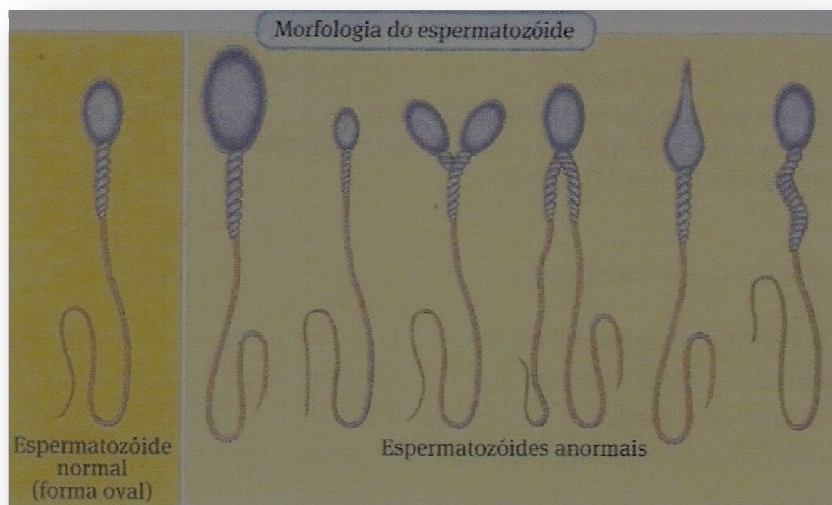


Figura 5 – Morfologia do Espermatozoide

Fonte: Procriação Medicamente Assistida

A reprodução artificial pode ser feita através da Inseminação Artificial onde o médico deposita o sêmen do marido ou de um doador perto do momento da ovulação no colo do útero da mulher ou Fertilização *in vitro*. Nessa técnica a fecundação do ovulo pelo espermatozoide ocorre fora do corpo da mulher. Os óvulos e os espermatozoides são coletados e depois colocados juntos em meio de cultura para que a fecundação ocorra. Quando os embriões estão com 72 horas 8 células (Figura 6) já podem ser transferidos para o útero materno.

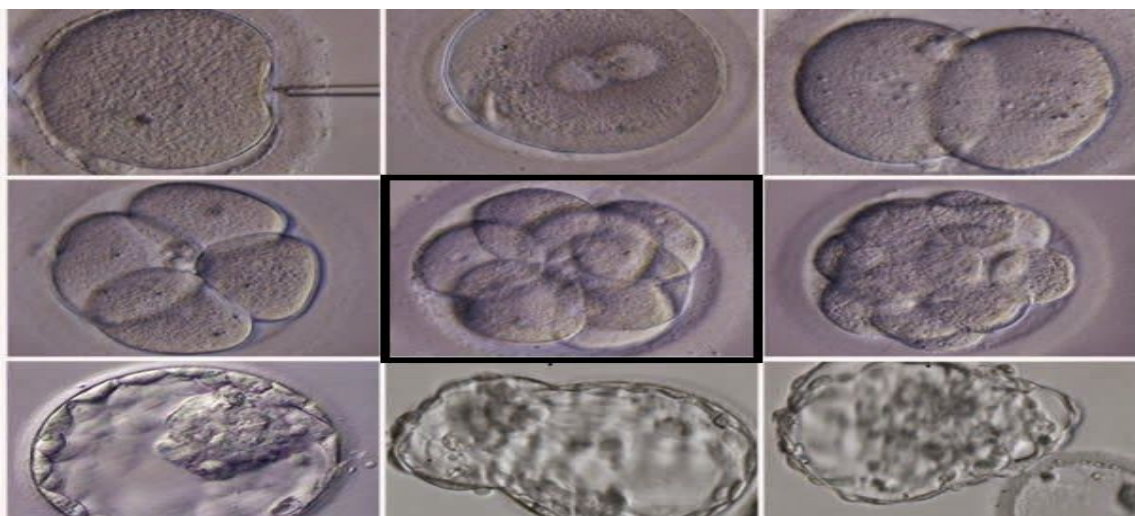


Figura 6: Desenvolvimento Embrionário

Fonte: Endometriose & Infertilidades

2.2 NÚMEROS DE BEBES NO BRASIL PROVENIENTES DE REPRODUÇÃO ARTIFICIAL

Ao longo dos anos, o número de bebês gerados em clínica aumentou consideravelmente. No Brasil, de acordo com artigo publicado na Revista Veja – Saúde, (2012, nº 8) cerca de cento e cinquenta e cinco mil procedimentos de Inseminação Artificial são realizados durante o ano, com 73% de êxito. No mundo a reprodução assistida já atinge o patamar de trinta e cinco milhões, com 75% de êxito nos procedimentos.

De acordo com o 6º Relatório do Sistema Nacional de Produção de Embriões (SisEmbrio) em 2012, os serviços de reprodução assistida produziram 93.320 embriões em estágio de divisão celular e realizaram 21.074 ciclos de fertilização in vitro, com um total de 34.964 embriões transferidos para o útero das mulheres. Por serem considerados inviáveis 25.984 embriões foram descartados.

3. DIAGNÓSTICO GENÉTICO PRE-IMPLANTACIONAL

O Diagnóstico Genético Pré-Implantacional (DGPI), é uma técnica que tem como objetivo aumentar as chances de uma gestação plena e saudável. Derivada dos procedimentos de reprodução humana assistida (RHA) a técnica consiste em um exame genético realizado em células embrionárias antes do mesmo ser transferido para o útero materno. Como são retiradas apenas algumas células do embrião este não sofre prejuízos e segue seu desenvolvimento normalmente.

A técnica de DGPI é considerada menos invasiva em comparação a algumas técnicas tradicionais diagnosticadas nos exames de pré-natal, como por exemplo, a amniocentese (retirada das células do líquido amniótico) e a cordocentese (retirada das células do cordão umbilical) (COLLINS; IMPEY, 2012).

BRASILLE, et al, (2009), declara que o primeiro procedimento de DGPI foi realizado na década de 1990 com sucesso. O objetivo do DGPI consistia em evitar o nascimento de crianças com doenças ligadas ao

cromossomo X, e hoje é realizado em diversas clínicas por todo mundo. Já Harper & colaboradores (2012), afirmam que no período compreendido entre os anos de 1997 e 2007, foram realizados 26.609 diagnósticos em âmbito mundial, dos quais 6.708 foram considerados inviáveis ou com diagnóstico inconclusivo e 19.901 embriões foram transferidos gerando 5.187 gestações e quase essa totalidade em nascimentos, ou seja, 5.135 crianças.

O DGPI é um exame indicado para casais que possuem alto risco de gerarem um filho com uma doença genética. Geralmente, quem procura o procedimento do DGPI são casais que já possuem uma criança afetada por uma doença genética. O DGPI também é indicado para casais que recorrem à fertilização *in vitro* por problemas de fertilidade de um dos indivíduos ou no caso de mulheres com idade materna avançada, que apresentam um maior risco de gerar uma criança com alterações genéticas, principalmente aquelas derivadas das trissomias (SWANSON et al., 2007). As principais indicações reportadas para o uso do DGPI no período de 1997-2007, segundo Harper e colaboradores (2012), foram a presença de aneuploidias (61%), doenças de herança monogênica (17%), anormalidades cromossômicas (16%), sexagem para evitar doenças ligadas ao X (4%) e sexagem social (2%). As taxas de aneuploidias aumentam de acordo com a idade como indica a Figura 7.

Idade materna	< 30 ANOS	30-34 ANOS	35-39 ANOS	≥40 ANOS
% Aneuploidia	31,2%	35,6%	50,0%	68,4%

Figura 7: Frequência de aneuploidia em embriões de acordo com idade materna.

Fonte: SBRA

Na atualidade, o DGPI já é aplicado no diagnóstico de alterações estruturais e numéricas que ocorrem no cariótipo. As translocações cromossômicas presentes nos pais podem levar a geração de embriões com cromossomos não balanceados. Estes embriões muitas vezes são incapazes de fixarem-se no útero ou dão origem a fetos que não se desenvolvem normalmente, sendo uma importante causa de infertilidade e abortos (VANNESTE et al., 2011). O diagnóstico de aneuploidias (ganho ou perda de cromossomos) é a principal alteração genética na qual o DGPI vem sendo

indicado (HARPER et al., 2012). Embriões com números alterados de cromossomos geralmente são inviáveis para a gestação. Dependendo do cromossomo envolvido, o desenvolvimento pode ocorrer, porém a criança apresentará anormalidades, como malformações e retardo mental. São exemplos destas anormalidades a Síndrome de Down (trissomia do cromossomo 21) e a Síndrome de Edwards (trissomia do cromossomo 18) (ADIGA et al., 2010; SIMPSON, 2010; HARPER et al., 2012).

Essa técnica utilizada em tratamentos de fertilidade consiste na retirada de uma ou mais células do embrião (biópsia embrionária), em laboratório, e encaminhamento para análise, antes mesmo de ele ser colocado no útero. Este procedimento não afeta o futuro bebê, e o resultado pode ser obtido em poucas horas. Os embriões com problemas não devem ser transferidos. O procedimento pode ser utilizado em mulheres com mais de 40 anos. Nesta idade, as chances de gerar um filho com problemas genéticos são de uma em 40, ao passo que nas mulheres mais novas, até 35 anos, são mais raros (cerca de 1/200). Além de ser utilizada para minimizar as possibilidades de anomalias no bebê, esta técnica também aumenta a probabilidade de resultados positivos na FIV, pois a maioria dos embriões com anomalias não chega a implantar ou termina em aborto no início da gestação. É esperado que parte dos embriões formados na FIV sejam anormais, sendo uma importante causa de falha de FIV. Esses exames devem ser realizados nos casos de casais que apresentam grande riscos de gerarem uma criança com alguma doença genética, uma vez que esses diagnóstico pode dar resultados falsos positivos e falsos negativos.

O DGPI está indicado nas seguintes situações:

- Casais com alterações no cariótipo que apresentam risco elevado de alteração cromossômica na prole;
- Idade materna avançada;
- História familiar de doença genéticas;
- Antecedente de filho com alteração genética;
- Falhas de tratamentos prévios de FIV;

- Aborto de repetição;
- Tipagem do sistema HLA do embrião, com o objetivo de seleção de embriões HLA- compatíveis com algum filho do casal já afetado por doença cujo tratamento necessite de transplante de células-tronco ou de órgãos.

O Conselho Federal de Medicina (CFM) define as seguintes técnicas de DPI:

3.1- Hibridização Fluorescente *in situ* conhecida como FISH (Fluorescence In Situ Hybridization): é uma técnica de primeira geração que detecta a presença ou ausência de determinadas seqüências de DNA por marcação fluorescente (Figura 8) é realizada em célula de embriões com três dias de desenvolvimento. Com essa técnica é possível analisar apenas os cromossomos 13,14,15,16,17,18,20,21,22, X e Y. Atualmente esta em desuso.

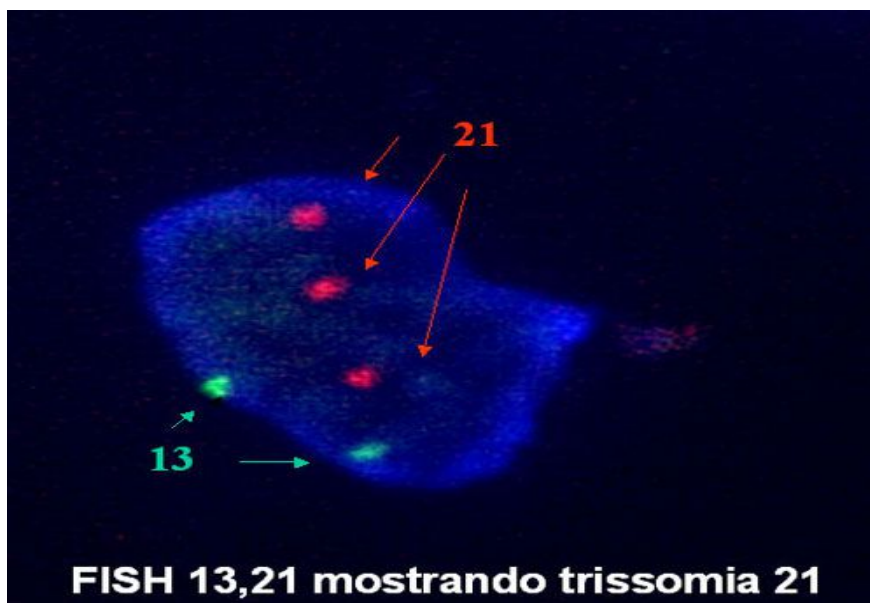


Figura 8: Teste FISH mostrando trissomia do cromossomo 21

Fonte: Diagnóstico Citogenético Pré-Natal- Dra. Maria de Lourdes Chauffaille

3.2- a-CGH (Hibridização Genômica Comparativa): essa técnica de segunda geração que analisa geneticamente os 24 cromossomos de seis a dez células do embrião no 5º dia do desenvolvimento é uma técnica que garante ótimos resultados uma vez que consegue detectar muitas anomalias por analisar todos os cromossomos. (MOTER; GOBEL (2000).

3.3- a-SNP-APa: O PGD pela técnica de terceira geração a-SNP-APa (a= array; SNP= Single Nucleotide Polymorphism; AP= Apoio Parental – amostra de sangue dos pais), consiste em um exame realizado através da amostra de sangue ou saliva dos pais biológico que serve para testar, interpretar e comparar os resultados obtidos a partir de células do futuro embrião. A combinação desses dois resultados auxilia no diagnóstico dos possíveis erros de análises que podem ocorrer nas técnicas de primeira e segunda geração. Essa técnica ainda permite identificar se o problema tem origem paterna ou materna, garante menor chance de resultados Falsos Negativos e Falsos Positivos. Detecta ainda os polimorfismos (pequenas variações no material genético) no embrião. Segundo Cambiaghi “São eles que nos dão nossas características individuais, já que 99,9% do nosso genoma é igual. Já são conhecidos mais de 50 milhões de polimorfismos na nossa espécie”.

Como no Brasil não contamos com a biologia molecular e bioinformática de última geração as amostras aqui coletadas devem ser analisadas nos Estados Unidos, como todo esse processo demora algum tempo os embriões devem ser vitrificados (congelados) processo que não atrapalha seu desenvolvimento.

3.4- NGS (Next Generation Sequencing): este exame investiga anomalias no número cromossômico, aneuploidias, mutações em genes e variações no DNA mitocondrial que é herdado exclusivamente da mãe com extrema precisão. É um exame revolucionário no diagnóstico em áreas em que a quantidade de tecido disponível é muito limitada. (CFM, 2013).

Qualquer exame direcionado à fecundação, se realizado antes do período correto pode gerar resultados tanto falsos positivos, como falsos negativos, ou seja, tanto pode resultar uma gestação e o exame acusar negativamente, como pode não acontecer a gestação e o exame detectar positivo (CFM, 2013).

Pode-se ainda investigar uma doença específica que esteja presente no gene de um dos membros do casal. E outra possibilidade é analisar e escolher um embrião que seja mais compatível com um filho que tenha alguma doença

que necessite de transplante como forma de tratamento, procedimento permitido pelo Conselho Federal de Medicina.

4. DOENÇAS E SÍNDROMES DIAGNOSTICÁVEIS

O Conselho Federal de Medicina, juntamente com a Sociedade Brasileira de Reprodução Assistida, elenca as principais doenças e síndromes perceptíveis ao DGPI na tabela abaixo. São elas:

Acidemia Glutárica	Ictiose congênita – Harlequin
Acidúria Metilmalônica	Imunodeficiência (NEMO)
Acondroplasia	Incontinência Pigmentar ou Síndrome de Bloch-Sulzberger
Adrenoleucodistrofia	Leiomiomatose Hereditária
Agamaglobulinemia	Leucodistrofia Metacromática
Albinismo Ocular	Linfedema Hereditário
Albinismo Oculocutâneo	Linfocitose Hemofagocítica
Amaurose Congênita de Leber ligada ao X	Lipofusciones Ceróides Neurais – Doença de Batten
Amiloidose	Miastenia Gravis
Anemia de Fanconi	Miocardopatia Dilatada
Anemia Falciforme	Miopatia com corpos de inclusão associada a Doença de Paget de início precoce e Demência Frontotemporal
Angioedema Hereditário	Miopatia Miotubular
Aniridia	Miopatias Desmina-associadas
Antígeno KELL	Mucopolidose II
Antitripsina Alfa	Muscular Congênita com Deficiência da Merosina
Ataxia Espinocerebelar do Tipo 1	Neoplasia Endócrina Múltipla
Ataxia Espinocerebelar do Tipo 2	Neurofibromatose tipo 1
Ataxia Espinocerebelar do Tipo 3	Neurofibromatose tipo 2
Ataxia Espinocerebelar do Tipo 7	Osteogênese Imperfecta

Atrofia Muscular Espinal	Osteoporose
Atrofia Óptica	Pancreatite Hereditária
Braquidactilia	Paquioníquia Congênita
Braquidactilia – Síndrome de Hipertensão	Paralisia Periódica Hipocalêmica
Cadasil	Polipose Adenomatosa Familiar
Canavan	Pseudo-hipoparatireoidismo
Câncer Hereditário de Mama e Ovário	Querubismo
Cardiomiopatia Hipertrófica	Retinite Pigmentar
Cefalopolisindactilia de Greig ou Síndrome de Greig	Retinoblastoma
Charcot-Marie-Tooth	Retinosquise
Coroideremia	RhD
Deficiência da proteína B do surfactante pulmonar	Sexagem
Deficiência de Carnitina Translocase Acilcarnitina	Síndrome de Aarskog
Deficiência de MCAD	Síndrome de Alagille
Deficiência de Ornitina Transcarbamilase	Síndrome de Alport
Deficiência de Receptor de Leucotrienos Cisteínicos	Síndrome de Denys-Drash
Disautonomia Familiar ou Síndrome de Riley-Day	Síndrome de Ehlers Danlos
Disceratose Congênita	Síndrome de Shwachman-Diamond
Discinesia Ciliar	Síndrome Nefrótica Congênita do tipo Finlandês
Displasia Cleidocraniana	Síndrome Cornélia de Lange
Displasia Ectodérmica	Síndrome da Deficiência de Adesão Leucocitária
Displasia Espondiloepifisaria	Síndrome da Fenda Palatina – Ectrodactilia

Distonia	Síndrome de Bardet-Biedl
Distonia de Torção	Síndrome de Birt-Hogg-Dubé
Distrofia de Sorsby	Síndrome de Cockayne
Distrofia Facioscapulohumeral	Síndrome de Displasia Oculodentodigital
Distrofia Macular	Síndrome de Gerstmann-Straussle
Distrofia Miotônica	Síndrome de Holt-Oram
Distrofia Muscula de Emery-Dreifuss	Síndrome de Hunter
Distrofia Muscular de Duchenne e Becker	Síndrome de Imunodeficiência Grave Combinada (SCID)
Distrofia Muscular do Tipo Cinturas	Síndrome de Joubert
Distrofia Muscular Miotônica	Síndrome de Kallmann
Distúrbios Congênitos da Glicosilação	Síndrome de Leigh
Doença da Urina em Xarope de Ácer	Síndrome de Li-Fraumeni
Doença de Darier	Síndrome de Marfan
Doença de Fabry	Síndrome de Meckel Gruber
Doença de Gaucher	Síndrome de Menkes
Doença de Huntington	Síndrome de Noonan
Doença de Huntington – Nondisclosing	Síndrome de Peutz-Jeghers
Doença de Krabbe	Síndrome de Rothmund-Thomson
Doença de Niemann-Pick	Síndrome de Sanfilippo
Doença de Pompe	Síndrome de Sathre-Chozen (Craniossinostose)
Doença de Tay Sachs	Síndrome de Sjögren-Larson
Doença de Wolman	Síndrome de Smith-Lemli-Opitz
Doença Granulomatosa Crônica	Síndrome de Treacher Collins
Doença Renal Policística	Síndrome de Usher
Doença Renal Policística Autossômica Recessiva	Síndrome de von Hippel-Lindau
Epidermólise Bolhosa	Síndrome de Waardenburg
Esclerose Tuberosa ou Síndrome de Bourneville-Pringle ou Epilóia	Síndrome de Wiskott-Aldrich

Espondilite Anquilosante	Síndrome de Zellweger
Exostose Múltipla	Síndrome do nevo-basocelular
Fator V Leiden	Síndrome do QT longo
Fenilcetonúria	Síndrome do X-Frágil
Feocromocitoma	Síndrome IPEX (imunodesregulação, poliendocrinopatia,
Galactosemia	Síndrome Simpson-Golabi-Behmel
Gangliosidose GM1	Síndrome Walker-Warburg
Glicogenose	Síndromes de Crouzon, Apert e Pfeiffer
Hemofilia B	Surdez Autossômica Recessiva
Hemofilia A	Surdez relacionado ao gene OTOF
Hidrocefalia ligada ao X	Talassemia Alfa
Hiperglicinemia não cetótica	Talassemia Beta
Hiperplasia Adrenal Congênita	Telangiectasia Hemorrágica Hereditária
Hipofosfatasia	Trombocitopenia com Talassemia Beta
HLA	Vitreoretinopatia Exsudativa Familiar

Tabela 1 – Doenças e Síndromes Perceptíveis ao DPI

Fonte: SBRA; CFM

5. DESTINO DOS EMBRIÕES INVIÁVEIS E EXCEDENTES

O destino dos embriões inviáveis e excedentes dos processos de reprodução geraram e continuam gerando muitos debates, devido aos vários pontos de vista tanto da população como da comunidade científica.

No Brasil não existe nenhuma Lei que trate do assunto de uma forma clara, ampla e objetiva. O tema é muito polemico e por isso é pouco discutido. Alguns projetos estão tramitando porém esse processo nunca chega ao fim. Atualmente existem na câmara projetos com mais de dez anos na espera para análise.

A única lei brasileira que trata do assunto ainda que de forma muito superficial é a Lei de Biossegurança 11.105 que faz menção apenas ao uso das células tronco embrionárias para a pesquisa e restringi a comercialização de qualquer material biológico.

No seu Art. 5º a Lei 11.105 permiti, para fins de pesquisa e terapia, a utilização de células-tronco embrionárias obtidas de embriões humanos produzidos por fertilização *in vitro* e não utilizados no respectivo procedimento, atendidas as seguintes condições:

I – Sejam embriões inviáveis; ou

II – Sejam embriões congelados há 3 (três) anos ou mais, na data da publicação desta Lei, ou que, já congelados na data da publicação desta Lei, depois de completarem 3 (três) anos, contados a partir da data de congelamento.

§ 1º Em qualquer caso, é necessário o consentimento dos genitores.

§ 2º Instituições de pesquisa e serviços de saúde que realizem pesquisa ou terapia com células-tronco embrionárias humanas deverão submeter seus projetos à apreciação e aprovação dos respectivos comitês de ética em pesquisa.

§ 3º É vedada a comercialização do material biológico a que se refere este artigo e sua prática implica o crime tipificado no art. 15 da Lei no 9.434, de 4 de fevereiro de 1997.

Porem mesmo sendo permitida por lei a utilização desses embriões, existe uma grande discussão a respeito do tema envolvendo questões éticas e religiosas principalmente sobre o que tange o inicio da vida.

Recentemente o CFM aprovou a resolução N 2.2013/2013 que autoriza o descarte de embriões armazenados a mais de cinco anos se esta for a vontade dos pacientes, ou em caso de abandono, situação onde o casal depois de conseguirem um filho ou desistirem do procedimento abandonam os embriões nas clinicas, ou seja, deixam de pagar sua conservação. Esta decisão do CFM resolve um problema enorme que não foi abordado na Lei de Biossegurança e nem em uma outra vigente no Brasil em relação ao descarte dos embriões que ficam armazenados nas clinicas sem nenhuma perspectiva de implantação.

Atualmente a doação dos embriões excedentes também pode ser realizada desde que haja consentimento dos genitores assim como seu anonimato.

6. APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

Pode se perceber que ao longo dos anos o processo de reprodução artificial humana passou por uma evolução grandiosa. Os métodos e técnicas foram aprimorados garantindo um alto grau de eficiência e possibilitando a inúmeras mulheres a realização do sonho de se tornarem mães. Porém muitas vezes o sonho se realizava e não era tão perfeito como esperado, ou seja, o bebê nascia com algum problema. Fato relacionado geralmente a idade avançada ou algum problema genético, fisiológico ou morfológico materno ou paterno que impediam o casal de ter o filho de forma natural. Para solucionar esse problema e aumentar as chances de gerar um bebê perfeito foram criadas as técnicas de Diagnóstico Genético Pré-Implantacional.

O DPI é uma técnica bastante difundida pelo mundo e sua comprovada eficiência tem permitido a muitos casais terem seus filhos saudáveis e também em alguns casos a chance de gerarem filhos compatíveis com filhos doentes para auxiliá-los no tratamento e até na cura destes. Por isso, espera-se que a procura por esta técnica aumente. É preciso também que o assunto seja mais discutido na mídia, permitindo que a população obtenha informação e possa formar uma opinião crítica sobre o uso DGPI. Isso é importante para que haja a discussão das questões éticas envolvidas na técnica, que os governantes e pesquisadores atuem em conjunto na criação de leis que deixem claras as medidas a serem utilizadas e o destino dos embriões que não forem utilizados.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com a realização do presente trabalho foi possível perceber de acordo com o pensamento dos autores pesquisados que a questão dos embriões excedentes está diretamente ligada à expectativa dos casais de obterem seus próprios filhos e a economia, pois, para atenderem a esta expectativa as clínicas de reprodução assistida utilizam-se de métodos e técnicas para garantir o sucesso da implantação dos óvulos e assim realizar o desejo de satisfação da paciente.

Como método de garantir filhos saudáveis provenientes de reprodução artificial os pais atualmente podem contar com modernas técnicas de Diagnostico Genético Pré-Implantacional que identificam uma gama enorme de doenças genéticas que podem afetar o embrião, pois, após avaliação apenas os embriões que apresentam resultados negativos para as doenças são implantados e os que apresentam resultados positivos são descartados.

Os resultados não garantem cem por cento de certeza, por isso alguns embriões que são descartados podem ser na verdade saudáveis enquanto alguns implantados podem apresentar algum problema.

O descarte dos embriões excedentes apesar de ser tema polêmico e não ser amparado pela Lei 11.105 pode ser realizado com base na resolução n.º 2. 2.013/2013 do CFM desde que os pais autorizem ou que os embriões tenham sido abandonados nas clínicas por mais de cinco anos.

Conhecendo as técnicas e os possíveis resultados dos exames os pais devem estar cientes que mesmo tendo como maior objetivo a geração de uma vida essas técnicas condenam muitos possíveis bebês a morte. Em muitos casos realmente eles não teriam chance de sobrevirem, em outros sofreriam muito, mas em outros como no caso dos diagnosticados com trissomia do cromossomo 21 poderia ter uma vida normal e foram julgados imperfeitos e descartados, seu direito a vida foi roubado por pessoas que se julgaram melhores e perfeitas, que por um momento brincaram de ser Deus ao terem nas mãos o poder de decidir sobre a vida ou a morte do próximo. É preciso

avaliar se realmente essa decisão cabe a nós e acima de tudo saber se realmente vale à pena gerar uma vida enquanto dezenas são descartadas.

Esta pesquisa não tem a pretensão de encerrar por aqui, deixa em aberto amplas possibilidades para um assunto de tanta polêmica e relevância na área da biomedicina.

REFERÊNCIAS

ACERVO GLOBO Disponível em: <<http://acervo.oglobo.globo.com/fatos-historicos/primeiro-bebe-de-proveta-brasileiro-nasceu-em-7-de-outubro-de-1984-10277302#ixzz3aUwpmmbbs>> © 2015. Acesso em maio/2015.

ADIGA S. K. et al. **Preimplantation diagnosis of genetic diseases**. J. Postgrad. Med., Bombay, v. 56, n. 4, p. 317-320, 2010.

ANVISA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA . Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/anvisa+portal/anvisa/sala+de+imprensa/assunto+de+interesse/noticias/reproducao+assistida+no+brasil+atinge+padrao+internacional>>. Acesso em maio/2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 426/GM de 22 de março de 2005. Institui, no âmbito do SUS, a Política Nacional de Atenção Integral em Reprodução Humana Assistida e dá outras providências. Disponível em: <<http://ministeriodasaude.gov.br>> . Acesso em: maio/2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.187/GM 13 de julho de 2005. Suspende por até 30 dias, o efeito das Portarias para análise de impactos financeiros e apreciação da Comissão Intergestores Tripartite. Disponível em: <<http://ministeriodasaude.gov.br>> . Acesso em: maio/2015.

BRASIL. **Constituição Federal de 1988**. Disponível em: <http://www2.camara.gov.br/legislacao/publicacoes/constituicao1988.html/cf1988_Em53.html> Acesso em maio/2015.

_____. Lei 11.105, de 04 de março de 2005. **Lei de Biossegurança**. Regulamenta os incisos II, IV e V do § 1º do art. 225 da Constituição Federal, estabelece normas de segurança e mecanismos de fiscalização de atividades que envolvam organismos geneticamente modificados. Disponível em: <<http://www.planalto.gov.br>>. Acesso em maio/2015.

_____. Supremo Tribunal Federal. ADPF nº 54, Rel. Min. Marco Aurélio, Julgamento em 09/04/2012. Disponível em: <

<http://www.jusbrasil.com.br/jurisprudencia/21479719/arguicao-de-descumprimento-de-preceito-fundamental-adpf-54-df-stf>. Acesso em: maio/2015.

BARROSO, Luís Roberto. **Em Defesa da Vida Digna**: Constitucionalidade e Legitimidade das Pesquisas com Células-Tronco Embrionárias. In: SARMENTO, Daniel, PIOVESAN, Flávia. (Coods.). *Nos Limites da Vida: Aborto, Clonagem Humana e Eutanásia sob a Perspectiva dos Direitos Humanos*. Rio de Janeiro: Lúmen Júris, 2007.

BIAZZOTI, Maria Cristina Santoro. **Reprodução Humana**. Causas da Infertilidade. São Paulo. Cortez. 2004.

BURSZTYN, M. (org.)- **Ciência, Ética e Sustentabilidade**. São Paulo. Cortez e Unesco. 2001.

CASABONA, Carlos María Romeo. de **El derecho y La bioética ante los límites La vida humana**. Madrid: Editorial Centro de Estudios Ramón Areces, S.A, 1994.

CLONAGEM HUMANA Disponível em: <<http://www.ufrgs.br/bioetica/clone.htm>>. Acesso em maio/2015.

COLLINS, S. L.; IMPEY, L. **Prenatal diagnosis**: Types and techniques. *Early Hum. Dev.* Amsterdam, v. 88, 2012.

CONFERÊNCIA INTERNACIONAL SOBRE POPULAÇÃO E DESENVOLVIMENTO (Cairo) – Relatório Nacional de Portugal; Lisboa, 1994.

CORRÊA, Elidia Aparecida de Andrade. et. al. (Orgs.). **Biodireito e Dignidade da Pessoa Humana**: Diálogo entre a Ciência e o Direito. Curitiba: Juruá, 2008.

DINIZ, Maria Helena. **O estado atual do biodireito**. 8 ed. aum. e atual. São Paulo: Saraiva, 2011, p. 25

FERNANDES, L. Os **bebes e a proveta**. São Paulo. Cortez, 2000.

GODIN, M. **História da genética**. São Paulo. Cortez, 2003.

HAERING B. **Medicina e manipulação**. São Paulo: Paulinas, 2007.

JESUS, Damásio E. de. **Direito penal**:1º volume – parte geral. São Paulo: Saraiva, 2002.

JORNAL GAZETA DO POVO. Disponível em <<http://gazetadopovo.com.br>>. Acesso em maio/2015.

JORNAL THE NEW YORK TIMES, 1981).Disponível em <http://noticias.uol.com.br/jornais/internacionais/the-new-york-times/>Acesso em maio/2015.

KULIEV, A. et al. **Preimplantation Genetics Improving** Access to Stem Cell Therapy. Ann. N.Y. Acad. Sci, New York, v. 1054, p. 223–227, 2005

LATHI, R. B.; BEHR, B. **Pregnancy after trophoctoderm biopsy of frozen–thawed blastocyst**. Fertil. Steril., New York, v. 91, n. 5, 2009.

LEITE, Eduardo de Oliveira. **Procriações artificiais e o Direito**: aspectos médicos, religiosos,psicológicos, éticos e jurídicos. São Paulo: Revista dos Tribunais, 2005.

MEIRELLES, Jussara Maria Leal de. **A Vida Humana Embrionária e Sua Proteção Jurídica**. Rio de Janeiro: Renovar, 2000.

_____. Biodireito em Discussão. et. al. (Coord.). Curitiba: Juruá, 2007

MOTER, A.; GOBEL, U.B. Fluorescence *in situ* hybridization (FISH) for direct visualization of microorganisms.*Journal of Microbiological Methods*, v.41, p.85-112, 2000.

PRANKE, Patrícia. A Importância de Discutir o Uso de Células-Tronco Embrionárias para fins Terapêuticos. Disponível em <http://cienciaecultura/bvs/br/scielo.php?pid.S00097252004000300017&script=sci_arttext&lng=en>. Acesso em: maio/2015..

RODRIGUES, Rafael Garcia. **A Pessoa e o Ser humano no Novo Código Civil**. In: TEPEDINO, Gustavo. Parte Geral do Novo Código Civil: Estudos na Perspectiva Civil-Constitucional. 2 ed. rev. Rio de Janeiro: Renovar, 2002.

REVISTA VEJA. Disponível em <<http://veja.abril.com.br/noticia/saude/nascidos-por-reproducao-assistida-chegam-a-5-milhoes/>>. Acesso em maio/2015.

SCALQUETTE, Ana Cláudia Silva. **Estatuto da reprodução assistida**. Tese (Doutorado). Faculdade de Direito da Universidade de São Paulo. São Paulo, 2009.

SEGRECCIA, Elio. **Manual de Bioética**. São Paulo: Loyola, 1997. 2v.

SGRECCIA, Elio. **Reprodução assistida: questões de bioética e de ética da política**. Documento eletrônico. {on line}. Disponível na Internet via [www.url:<http://www.pucsp.br/fecultura/textos/bio_ciencias/19_reproducao.html>](http://www.pucsp.br/fecultura/textos/bio_ciencias/19_reproducao.html) Acesso em maio/2015.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA. Disponível em <<http://sbr.org.br>>. Acesso em maio/2015.

SWANSON, A. et al. **Preimplantation genetic diagnosis**: technology and clinical applications. WMJ, Madison, v. 106, n. 3. 2007

VANNESTE E. et al. **PGD for a complex chromosomal rearrangement by array comparative genomic hybridization**. Hum. Reprod., Oxford, v. 26, n. 4, 2011.

ZATZ, Mayana. **Genética: escolhas que nossos avôs não faziam** – São Paulo: ed. Globo, 2011.